

Linfoma di Hodgkin 13

Andrea Rossi, Alessandro Rambaldi

INTRODUZIONE

Il linfoma di Hodgkin (LH) è una neoplasia linfoide con caratteristiche anatomopatologiche, cliniche e prognostiche particolari che la differenziano dal vasto mondo dei linfomi non-Hodgkin. La malattia origina dai linfociti B dei centri germinativi o post-germinativi dei linfonodi e ha una composizione cellulare peculiare, con una minoranza di cellule neoplastiche (le cellule di Hodgkin e Reed Sternberg con le loro varianti) disperse in un contesto infiammatorio ricco di linfociti T e B reattivi, nonché di monociti e macrofagi. Nella classificazione WHO del 2008 (Tab. 13.1) sono comprese due entità: il linfoma a predominanza linfocitaria nodulare e il LH classico, a sua volta suddiviso in quattro istotipi (sclerosi nodulare, cellularità mista, a varietà ricca in linfociti, con deplezione linfocitaria). Queste due entità differiscono per caratteristiche istologiche, cliniche e terapeutiche. La malattia interessa prevalentemente i linfonodi periferici, ma può interessare ogni organo del corpo. Si associa ai cosiddetti sintomi sistemici o costituzionali (sintomi B) nel 40% dei casi. Colpisce soprattutto giovani adulti, la grande maggioranza dei quali guarisce con la terapia appropriata. La sfida di questi anni è mantenere o migliorare i risultati ottenuti riducendo la tossicità dei trattamenti a breve e lungo termine.

EPIDEMIOLOGIA

Il linfoma di Hodgkin è raro: rappresenta il 10% di tutti i linfomi e solo lo 0,6% di tutte le neoplasie. L'incidenza è di 2,5-3 casi per 100.000 persone all'anno, con lievi differenze tra USA, Europa e Paesi orientali, ed è rimasta sostanzialmente stabile negli ultimi decenni. È leggermente più frequente negli uomini rispetto alle donne e l'età più colpita è tra i 20 e i 35 anni; vi è un secondo picco, di minore entità, nelle persone oltre i 60 anni (Fig. 13.1).

TABELLA 13.1 Classificazione WHO 2008

- Predominanza linfocitaria nodulare (con o senza aree diffuse)
- Linfoma di Hodgkin classico
 - Sclerosi nodulare
 - Varietà ricca in linfociti
 - Cellularità mista
 - Deplezione linfocitaria

L'incidenza per età è leggermente diversa nelle differenti aree geografiche ed è parallela allo stadio di sviluppo economico-industriale, essendo più frequente nelle classi più abbienti. Anche il sottotipo istologico differisce nelle diverse aree geografiche (per esempio, la sclerosi nodulare è più frequente nelle aree industrializzate, la CM in quelle meno ricche). Le condizioni socioeconomiche, l'immunosoppressione e i disordini autoimmunitari aumentano il rischio di insorgenza del linfoma. Vi è anche un maggiore rischio nei parenti dei pazienti (ma non è stata stabilita una chiara predisposizione genetica anziché una genesi ambientale) e una correlazione con alcuni alplotipi HLA.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Per quanto riguarda la variante istologica a predominanza linfocitaria è stato relativamente facile dimostrare la derivazione B delle cellule neoplastiche grazie alla documentazione della presenza al loro interno di riarrangiamenti clonali delle catene pesanti e leggere delle Ig (Thomas et al., 2004). Nelle sue varianti istologiche

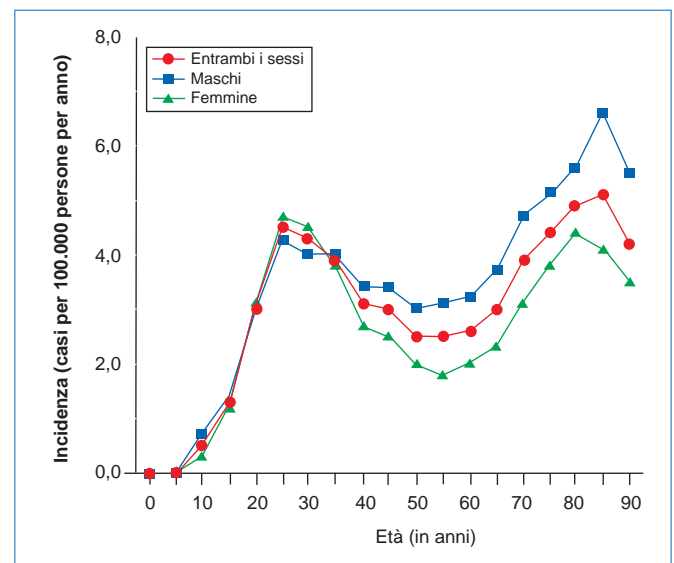


FIG. 13.1 Incidenza annuale del linfoma di Hodgkin in rapporto all'età e al sesso. Modificata da: National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. Surveillance Epidemiology and End Results. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/index.html. Graphic 62585 Version 6.0.

TABELLA 13.2 Infezione da EBV, epidemiologia e caratteristiche cliniche nei sottotipi istologici di LH

Tipologia di LH	Associazione con EBV	Epidemiologia	Caratteristiche cliniche
Predominanza linfocitaria nodulare (LH-PLN)	No	5% dei LH, maschi > femmine	75% stadi localizzati, rischio di trasformazione in LNH alto grado
LH classico (LHC)			
Sclerosi nodulare	Intermedia (10-40%)	70% del LHC Europa-USA	Massa mediastinica 80%, prognosi migliore
Cellularità mista	Forte (fino al 75%)	25% del LHC; prevale nei pazienti HIV positivi e nei paesi in via di sviluppo	Adenopatie periferiche e addominali frequenti; milza 30%
Varietà ricca in linfociti	Intermedia	5% del LHC	Adenopatie periferiche comuni, mediastino raro
Deplezione linfocitaria	Forte (fino al 75%)	Sottotipo più raro, <1% in Europa e USA; prevale nei pazienti HIV positivi e nei paesi in via di sviluppo	Spesso in stadi avanzati

classiche (sclerosi nodulare, cellularità mista, ricca in linfociti e deplezione linfocitaria) le cellule neoplastiche tipiche della malattia (le cellule di Hodgkin e Reed-Sternberg) sono molto rare. Per questo motivo, il percorso che ha portato alla definizione dell'origine di queste cellule è stato complesso, ma alla fine anche in questo caso è stato possibile documentare la loro origine B linfocitaria. Le cellule multinucleate di Reed-Sternberg non sono il risultato della fusione cellulare di cellule mononucleate di Hodgkin, ma piuttosto hanno origine da un processo di endomitosi nel quale la divisione nucleare avviene senza la divisione cellulare. Nonostante la sicura origine B linfocitaria, le cellule di Hodgkin e Reed-Sternberg perdono quasi completamente l'espressione di marcatori B sulla loro superficie quale risultato del concomitante spegnimento dell'espressione di numerosi fattori trascrizionali B specifici quali OCT2, PU.1 e BOB1 e la concomitante induzione di fattori trascrizionali dei linfociti T e NK quali Notch 1 e ID2. In circa il 40% dei casi nei Paesi occidentali e in più del 90% dei casi pediatrici in America Latina, è possibile dimostrare la presenza del virus di Epstein-Barr (EBV) all'interno delle cellule di Hodgkin e Reed-Sternberg e questo sembra suggerire che tale virus potrebbe svolgere un ruolo importante nella patogenesi iniziale della malattia. Infatti, EBV sarebbe in grado di bloccare i processi di apoptosi indotti nei linfociti del centro germinativo nei quali si è generato un riarrangiamento non produttivo del recettore B per l'antigene (Tab. 13.2). In aggiunta, le cellule di Hodgkin e Reed-Sternberg portano molteplici alterazioni cromosomiche. Il cariotipo è quasi sempre aneuploide o iperdiploide; spesso sono state segnalate triplicazioni dei cromosomi 1, 2, 5, 12 e 21. I punti di rottura cromosomica più frequentemente riscontrati sono i seguenti: 8q22-24, 11q23, 14q32, 6q11-21. In alcuni casi è possibile documentare la presenza di noti oncogeni attivati quali *BCL1*, *BCL2*, *BCL3*, *BCL6*, *REL* e *MYC*. Più recentemente sono state poste in luce anche alterazioni molecolari della via di JAK/STAT e di NF-κB (Kuppers et al., 2012).

ISTOPATOLOGIA E CARATTERISTICHE CLINICHE GENERALI

Il LH a predominanza linfocitaria nodulare, che è molto raro, si comporta come un linfoma non-Hodgkin a basso grado, indolente, con responsività alla terapia ma tendenza alla recidiva. Inoltre, ha caratteristiche biologiche che lo rendono simile ai linfomi B; per tale motivo le terapie suggerite sono potenzialmente diverse da quelle del LH classico. Invece, l'andamento clinico delle altre quattro forme del LH classico, pur con le differenze di cui sotto, si può considerare nel complesso univoco, tale da meritare un approccio terapeutico comune. Nel descrivere le varianti istologiche si farà riferimento alla classificazione WHO (Tab. 13.3).

PREDOMINANZA LINFOCITARIA NODULARE

Questo sottotipo è raro (5% dei casi di LH) ed è caratterizzato da un'architettura linfonodale totalmente o parzialmente sovrastata da un infiltrato nodulare o nodulare e diffuso costituito da piccoli linfociti, istiociti e sparse cellule LP o cellule pop corn. Il fenotipo delle cellule è quasi sempre CD20+ CD79a+, BCL6+, CD45+, CD15-, CD30-, ed è significativamente diverso da quello delle forme classiche. Per la diagnosi differenziale bisogna porre particolare attenzione al LH classico a varietà ricca in linfociti e al LNH a grandi cellule B ricco in linfociti T (Tab. 13.4). L'età dei pazienti è leggermente superiore a quella del LH classico e prevalgono i pazienti di sesso maschile (3:1). Clinicamente è raro l'interessamento del mediastino, più spesso sono coinvolti i linfonodi periferici (inguine); i sintomi sistemici non sono solitamente presenti, così come l'interessamento del midollo. L'andamento clinico è indolente, simile a quello dei linfomi non-Hodgkin follicolari, con buona responsività alla terapia, ma con tendenza alla recidiva. È possibile la progressione e trasformazione istologica in un linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B, che a partire dal secondo anno dalla diagnosi rimane possibile anche a distanza di 20 anni.

TABELLA 13.3 Caratteristiche morfologiche e immunofenotipiche nel LH-C e LH-PLN

		LH classico	LH-PLN
Pattern		Diffuso, interfollicolare, nodulare	Nodulare, almeno in parte
Cellule tumorali		Cellule di HRS diagnostiche; cellule mononucleate o lacunari	Cellule LP o pop corn Cellule di HRS rare o assenti
Background		Linfociti, istiociti, eosinofili, plasmacellule	Linfociti, istiociti
Fibrosi		Comune	Rara
Immunofenotipo	CD15	+	–
	CD30	+	–
	CD20	–/+	+
	CD45	–	+
	EMA	–	+
	EBV (nelle cellule di RS)	+ (50% circa)	–
	OCT2	–/+	+
	BOB1	–/+	+
Linfociti nel background		Cellule T > cellule B	Cellule B > cellule T
Cellule T CD57+		–	+
Geni Ig (single cell PCR)		Riarrangiati, clonali, mutati, "crippled", non ipermutazioni somatiche	Riarrangiati, clonali, mutati, produttivi, ipermutazioni somatiche

LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

Rappresenta il 95% dei casi di LH. È caratterizzato dalla presenza delle cellule di Hodgkin e di Reed-Sternberg in un contesto di variabile commistione di cellule non neoplastiche (linfociti, eosinofili, neutrofilo, istiociti, plasmacellule, fibroblasti, fibre collagene). Sulla base dell'infiltrato reattivo e della morfologia delle cellule HRS si distinguono quattro sottotipi, con caratteristiche immunofenotipiche e genetiche uguali, ma con comportamento clinico diverso. L'immunofenotipo è CD30+ (99%), CD15+ (80%) CD45-. Il CD20 è di solito presente solo in una minoranza delle cellule neoplastiche, che sono PAX5+ nel 95% dei casi. Sono descritti casi familiari. La correlazione con l'infezione da EBV è forte per la cellularità mista e la deplezione linfocitaria. La curva di età è bimodale, con un picco a 15-35 anni e un secondo picco in età avanzata. I pazienti si presentano di solito con linfadenopatie periferiche, il mediastino è più spesso interessato nel sottotipo sclerosi nodulare, milza e addome sono più spesso coinvolti nella cellularità mista. Sintomi B sono presenti nel 40% dei casi.

VARIANTE SCLEROSI NODULARE

Rappresenta il 70% dei casi di LH classico. Si osservano bande di fibre collagene birifrangenti che separano *in toto* o in parte noduli cellulari contenenti plasmacellule, neutrofilo, eosinofili e cellule Reed-Sternberg. L'ampio citoplasma pallido di queste ultime può retrarsi, durante la fissazione in formalina del materiale biptico, in prossimità della membrana nucleare, rimanendo unito alla membrana citoplasmatica da sottili filamenti, fra i quali si formano degli spazi otticamente vuoti, da qui il termine di "cellule lacu-

nari"; queste ultime hanno nuclei multilobati e piccoli nucleoli; sono presenti anche rare cellule RS diagnostiche. La distribuzione tra maschi e femmine è 1:1. L'età tipica alla diagnosi è compresa tra i 15 e i 34 anni. Il mediastino è interessato nell'80% dei casi, con caratteristiche *bulky* nel 54%. L'infiltrazione midollare è presente solo nel 3%. Più frequentemente lo stadio clinico alla presentazione è II e i sintomi sistemici si registrano nel 40% dei casi. L'immunofenotipo è classico. L'associazione con EBV (10-40%) è meno frequente che nella cellularità mista.

VARIANTE RICCA IN LINFOCITI

Comprende il 5% dei casi di LH classico. Si tratta di una variante istologica riconosciuta solo recentemente, mentre negli anni passati veniva diagnosticata perlopiù come PL nodulare. La maggior parte dei casi presenta un quadro follicolare, che può simulare la variante PL o SN; le cellule neoplastiche (CD15+, CD30+) sono di solito situate nelle zone mantellari e circondano centri germinali atrofici; sono numerosi i piccoli linfociti e gli istiociti, mentre rari sono i granulociti eosinofili. È più diffusa tra i soggetti di sesso maschile e l'età mediana è più avanzata. L'interessamento linfonodale è frequente, raro quello del mediastino e le masse *bulky*. Più spesso si presenta in stadi localizzati, rari sono i sintomi B. L'immunofenotipo è quello classico e la prognosi è migliore rispetto agli altri sottotipi classici.

VARIANTE CELLULARITÀ MISTA

Rappresenta il 20-25% dei casi di LH classico. Si osserva un infiltrato polimorfo, costituito da plasmacellule, neutrofilo, linfociti, eosinofili, istiociti e fibroblasti, diffuso o vaga-

TABELLA 13.4 Caratteristiche cliniche istologiche e immunofenotipiche distintive del LH a predominanza linfocitaria nodulare rispetto al LH classico (ricco in linfociti) e al LNH B ricco in linfociti T

	LH a predominanza linfocitaria nodulare	LH classico ricco in linfociti	Linfoma non-Hodgkin B ricco in cellule T	
Presentazione clinica	53% stadio I	46% stadio I	8% stadio I	
	28% stadio II	24% stadio II	8% stadio II	
	14% stadio III	24% stadio III	15% stadio III	
	6% stadio IV	6% stadio IV	69% stadio IV	
	10% sintomi B	10% sintomi B	54% sintomi B	
Cellule neoplastiche	Cellule LH	Cellule di HRS che possono richiamare le cellule LH e le cellule lacunari	Possono richiamare le cellule LH, i centroblasti, gli immunoblasti o le cellule di RS	
Background cellulare	Cellule B > cellule T, piccole cellule B, cellule T CD3+ CD4+ CD57+ e cellule follicolari dendritiche	Variabile. Nei casi nodulari, cellule di RS possono trovarsi vicino ai follicoli di cellule B	Cellule T > cellule B, cellule T citotossiche CD8+ e istiociti	
Pattern di crescita	Nodulare, almeno in parte	Di solito nodulare ma può essere diffuso	Di solito diffuso	
Immunofenotipo delle cellule tumorali	CD15	–	+	–
	CD30	–/+	+/-	–/+
	CD20	+	–/+	+
	CD45	+	–	+
	EMA	+/-	–	+/-
	BOB1	+	–/+	+
	OCT2	+	–/+	+
	BCL6	+	–/+	+/-

mente nodulare ma senza franche bande di collagene e un numero moderato di cellule. È più frequente nei pazienti HIV+ e nei Paesi in via di sviluppo e il 70% dei pazienti sono maschi. È frequente l'interessamento linfonodale periferico ma non quello mediastinico. La milza è coinvolta nel 30% dei casi, il BM nel 10% dei casi. Sono frequenti i sintomi B e l'EBV positività si verifica nel 75% dei casi. La prognosi è simile a quella della sclerosi nodulare.

DEPLEZIONE LINFOCITARIA

È il sottotipo più raro (<1%). Si caratterizza per una scarsa presenza di linfociti e di cellule infiammatorie, numerose cellule RS e della loro variante sarcomatosa, commiste a un quadro di fibrosi disorganizzata e di necrosi. Questa variante morfologica può essere facilmente confusa al microscopio ottico con il sottogruppo a deplezione linfocitaria della sclerosi nodulare oppure con un linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B o T, ad alto grado di malignità. Per tale ragione è consigliabile, in presenza di questa variante istopatologica, eseguire studi appropriati per definire il fenotipo immunologico. Interessa i maschi nel 70% dei casi, l'età mediana è 30-37 anni. Si associa con l'infezione da HIV ed è più frequente nei Paesi in via di sviluppo. Interessa i linfonodi retroperitoneali, organi addominali, midollo osseo. Più spesso si presenta in stadi

avanzati e con sintomi B che non gli altri sottotipi. L'immunofenotipo è classico. L'EBV è positivo nei casi HIV+. Il decorso clinico è sovrapponibile agli altri sottotipi classici tranne che nei casi HIV+, nei quali la prognosi è peggiore.

PRESENTAZIONE CLINICA

Il LH solitamente origina all'interno di un linfonodo e tende a diffondersi in aree contigue del sistema linfatico. Nel corso della malattia avviene poi la disseminazione ematogena. La malattia può manifestarsi apertamente, di solito con un'adenopatia indolente ingrossata, ma spesso si presenta subdolamente, con sintomi aspecifici (febbre, prurito), che possono anche far pensare a una patologia infettiva o non neoplastica. Una volta fatta la diagnosi con la biopsia (si veda sotto), sono necessari accertamenti e indagini al fine di documentare propriamente le sedi di malattia (stadiazione). Queste indagini basali consentono poi un confronto per valutare la risposta alle terapie effettuate e per stimare eventuali tossicità legate ai trattamenti (Diehl, et al 2004).

SEGNI E SINTOMI

Nel 70% dei casi, il primo segno che indirizza le indagini è il riscontro di un'adenopatia ingrossata, soprattutto al collo o sopraclaveare. I linfonodi sono di consistenza aumentata, non dolenti e di varie dimensioni. Posso-

no aderire ai tessuti profondi, ma sono mobili sotto la cute. È anche importante considerare che in altri casi la scoperta di un'adenopatia può essere occasionale, in concomitanza di accertamenti radiologici eseguiti di routine. Tipico è il riscontro di un allargamento del profilo mediastinico alla radiografia del torace; la stessa localizzazione mediastinica può, con il tempo, manifestarsi clinicamente con tosse secca, dispnea, sindrome mediastinica. Altri sintomi possono essere in relazione a localizzazioni addominali (dolori addominali, ascite) o epatiche (ittero). Tipico, ancorché raro, il dolore dopo assunzione di alcol. Altre rare presentazioni sono caratterizzate da lesioni cutanee di interesse inizialmente dermatologico o sintomi neurologici (da compressione o paraneoplastiche). Il LH può infine manifestarsi, all'esordio o nel suo decorso, con una delle seguenti complicanze che, prodotte dal linfoma, rappresentano frequentemente una situazione clinica di emergenza che richiede diagnosi tempestiva, valutazione accurata e intervento terapeutico spesso multidisciplinare.

Ostruzione della vena cava superiore (sindrome mediastinica)

Se le adenopatie mediastiniche sono particolarmente voluminose si può instaurare la sindrome da compressione della vena cava superiore (o sindrome mediastinica) costituita da cefalea, congestione del volto, edema sottocutaneo (che interessa volto, collo, torace e le due estremità superiori), tosse, dispnea e cianosi.

Versamento pleurico e pericardico

La pleurite neoplastica è una complicazione riscontrabile in circa il 20% dei pazienti che non guariscono con il primo trattamento, mentre un versamento pericardico sintomatico ha un'incidenza inferiore (<10%). I versamenti sono prodotti da un'ostruzione linfatica a livello mediastinico oppure da un'invasione diretta del linfoma a livello pleuropolmonare e/o pericardico. Il liquido estratto mediante pleuro- o pericardiocentesi contiene raramente cellule neoplastiche per cui la diagnosi di recidiva, in assenza di altri sintomi o segni di linfoma, è talora difficile. Spesso la diagnosi di pleurite neoplastica può essere stabilita solo dopo biopsia pleurica in toracosopia.

Compressione epidurale

L'infiltrazione dello spazio extradurale rappresenta eccezionalmente il segno iniziale di manifestazione del linfoma. I sintomi e i segni principali sono rappresentati da dolori posteriori centrali o di tipo radicolare spesso irradiati in basso verso una o entrambe le estremità inferiori (fase prodromica), parestesie, areflessia e astenia muscolare agli arti inferiori, stipsi e ritenzione urinaria e, da ultimo, paraplegia, deficit metamero della sensibilità e perdita del controllo degli sfinteri (fase compressiva). Nella grandissima maggioranza dei casi la massa epidurale è penetrata nello speco attraverso i forami intervertebrali per diffusione diretta di localizzazioni pre- o latero-vertebrali, e si estende per 2-4 metameri. Nel 90% dei casi tali metameri sono compresi nel tratto D5-L2. Raramente le vertebre risultano alterate all'esame radiologico convenzionale; l'esame dia-

gnostico è rappresentato dalla RM con gadolinio, mentre la rachicentesi serve a studiare le caratteristiche biochimiche e citologiche del liquor.

Infezioni acute

Rappresentano una delle cause principali di decesso nei pazienti con linfoma. L'elevata incidenza di processi infettivi dipende quasi sempre dall'effetto combinato della malattia e del trattamento. La neutropenia rappresenta il principale fattore predisponente all'infezione. Ogni sforzo deve essere fatto per identificare la sede di infezione (sovente polmone e vie urinarie) e l'agente infettivo.

Insufficienza renale

Può essere secondaria a compressione da parte di voluminose adenopatie lomboaortiche o, più raramente, a invasione del parenchima renale da parte del linfoma; oppure da nefropatia uratica conseguente a iperuricemia dovuta a una brusca distruzione da parte della chemioterapia di un gran numero di cellule linfomatose.

Insufficienza epatica

Può essere secondaria a cospicua infiltrazione parenchimale da parte della malattia oppure a compressione delle vie biliari da parte di adenopatie.

Anemia

Le cause possono essere molteplici. Le complicazioni più frequenti sono costituite da emorragia gastrica o duodenale conseguente a ulcera dopo somministrazione prolungata di corticosteroidi, infiltrazione midollare, anemia emolitica autoimmune, ipersplenismo con conseguente pancitopenia, o alla sindrome da coagulazione intravascolare disseminata.

All'esordio del LH possono essere presenti i cosiddetti sintomi sistemici o sintomi B (sudorazione notturna profusa, calo ponderale >10% del peso corporeo, febbre serotina, prurito *sine materia* – quest'ultimo, talora molto rilevante per intensità, con lesioni da grattamento, in realtà non è più riconosciuto come sintomo B, ma è talvolta il primo e unico sintomo che può far sospettare la diagnosi). I meccanismi fisiopatologici sottostanti i segni sistemici sono correlati a un'alterata secrezione di varie citochine. Per un corretto inquadramento clinico è inoltre necessario raccogliere informazioni su eventuali patologie associate, che possono condizionare la successiva strategia terapeutica e la scelta dei chemioterapici, e su eventuali patologie pregresse (precedente neoplasia?) personali o familiari. Utile, infine, una valutazione delle condizioni generali (performance status); le due scale di valutazione più usate sono la ECOG e il Karnofsky.

DIAGNOSI E STADIAZIONE

Biopsia linfonodale

La biopsia linfonodale escissionale rappresenta lo standard di riferimento per una corretta diagnosi istologica e immunofenotipica. In alcuni casi (adenopatie toraciche o addominali profonde) si deve ricorrere a un'agobiopsia sotto guida ecografica o a una procedura chirurgica

(mediastinoscopia/toracoscopia o laparoscopia). È sempre preferibile evitare la biopsia con ago sottile per le difficoltà che può generare per una diagnosi istologica corretta.

Esami ematici e strumentali

Sono necessari per una corretta stadiazione e valutazione pretrattamento e sono riassunti nella tabella 13.5.

La biopsia ossea risulta positiva solo nel 5-8% dei casi (e in meno dell'1% negli stadi apparentemente localizzati) per cui in questi ultimi non è indispensabile. L'ecocardiogramma è importante per valutare la funzione cardiaca e quindi l'utilizzo di farmaci potenzialmente cardiotossici (adriamicina) di cui potrebbe essere necessario ridurre eventualmente la dose. Allo stesso modo, le prove di funzione respiratoria possono sia consigliare un utilizzo ridotto di alcuni farmaci (bleomicina) sia rappresentare un utile termine di paragone nel caso si sospetti un danno polmonare da chemioterapici nel corso del trattamento. Ulteriori indagini radiologiche o endoscopiche sono consigliate solo in presenza di sintomi e segni specifici (per esempio: scintigrafia dell'apparato scheletrico in presenza di dolori ossei, esofago-gastroscopia o colonscopia in caso di sintomi correlati al tubo digerente, RM del rachide se esistono segni o sintomi neurologici di compressione epidurale, rachicentesi con esame biochimico e citomorfologico del liquor in presenza di segni). Il test di gravidanza va sempre eseguito nelle donne in età fertile prima di iniziare la chemioterapia e nel corso della terapia vanno adottate misure per evitare il concepimento.

Poiché la chemioterapia (alcuni programmi in particolare) può provocare la sterilità, prima di iniziarla, è raccomandato l'esame del liquido seminale e la sua criopreservazione, sebbene spesso, al momento della diagnosi, si può osservare una riduzione della conta e della vitalità spermatica. Inoltre, è divenuto frequentemente possibile eseguire la raccolta degli ovociti, ovviamente se le condizioni cliniche lo consentono.

Le informazioni raccolte con anamnesi, esame obiettivo, esami ematici e strumentali consentono di definire lo stadio della malattia, in accordo al sistema di Ann Arbor modificato a Cotswolds. Si identificano quattro stadi,

ognuno dei quali caratterizzato con la lettera A (assenza) o B (presenza) dei sintomi sistemici e con il suffisso X (se è presente un'adenopatia con dimensioni superiori a 10 cm o, nel mediastino, se il rapporto tra diametro massimo della massa adenopatica e il diametro trasverso del torace, misurato al radiogramma postero-anteriore a livello di D5-D6, risulta $>1/3$) ed E (se presente una sede extranodale). Si considerano solitamente localizzati gli stadi I e II e avanzati gli stadi III e IV. La definizione dello stadio è necessaria al fine di scegliere la migliore strategia terapeutica (Tab. 13.6).

TABELLA 13.6 Stadiazione secondo Ann Arbor modificata (Cotswolds)

Stadio	Caratteristiche
I	Coinvolgimento di una singola regione linfatica (area linfonodale, anello del Waldeyer, timo, milza) (I) Coinvolgimento localizzato di una singola regione extralinfatica in assenza di interessamento linfonodale (IE)
II	Coinvolgimento di due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (II) Coinvolgimento localizzato di un singolo tessuto extralinfatico associato a una o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (IIE) Il numero delle regioni linfonodali compromesse può essere segnalato in lettere (per esempio, II3)
III	Coinvolgimento di una o più regioni linfonodali sovra e sottodiaframmatiche (III) che possono essere associate a un interessamento localizzato di un tessuto extranodale con associato adiacente interessamento nodale (IIIE), o a interessamento della milza (IIIS), o di entrambi (IIIES)
IV	Coinvolgimento diffuso o disseminato di uno o più organi extralinfatici con o senza contemporaneo interessamento di stazioni linfonodali Coinvolgimento isolato di un organo extralinfatico in assenza di interessamento nodale adiacente (ma con interessamento di malattia in altre sedi distanti) Interessamento di organi distanti: fegato, midollo osseo, polmone e/o pleura (eccetto un interessamento diretto in estensione da un altro sito), liquor Diffuso o disseminato di uno o più organi extralinfatici con o senza contemporaneo interessamento di stazioni linfonodali
B/A	Presenza/assenza di sintomi B: • febbre inspiegabile >38 °C • sudorazione notturna profusa • perdita di peso $>10\%$ nei precedenti 6 mesi
E	Malattia extranodale localizzata
X	Malattia bulky: • massa >10 cm • massa mediastinica $>1/3$ del diametro massimo del torace
Le sedi di malattia possono essere identificate dalla seguente notazione: D = cute; H = fegato; L = polmone; M = midollo osseo; N = linfonodi; O = osso; P = pleura; S = milza.	

TABELLA 13.5

Esami strumentali

- Rx torace ed ecografia addominale
- TC collo-torace-addome-pelvi con mdc
- ^{18}F FDG-PET
- Biopsia osteo-midollare
- ECG, ecocardiogramma e spirometria
- Esofago-gastro-duodenoscopia
- RM (solo in casi selezionati)

Esami ematochimici

- Emocromo completo con formula
- Acido urico, VES, PCR, LDH, elettroforesi siero- proteica
- Indici di funzione epatica e renale
- Sierologia per epatite B, C e HIV

TABELLA 13.7 Criteri di definizione del profilo di rischio (favorevole o sfavorevole) nel LH in stadio localizzato (I-II) in diversi gruppi cooperativi

Fattore di rischio	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN	GELA
Età		≥50	≥40		≥45
Istologia					
VES e sintomi B	>50 se A; >30 se B	>50 se A; >30 se B	>50 o un qualsiasi sintomo B	>50 o un qualsiasi sintomo B	VES elevata
Massa mediastinica	>1/3 del torace	>1/3 del torace	>1/3 del torace o >10 cm	>1/3 del torace	
N. sedi nodali	>2	>3	>3	>3	
Lesioni extranodali	Qualsiasi				Qualsiasi
Bulky				>10 cm	
Hb					>10,5 g/dL
Conta linfocitaria					<0,6×10 ⁹ /L
Sesso					Maschile

PROGNOSI E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

La prognosi degli stadi localizzati (stadi I e II) è generalmente ottima, con una sopravvivenza superiore al 90%. La sopravvivenza degli stadi avanzati (stadi III e IV) è invece pari al 75-90%. In entrambi i gruppi è possibile eseguire una stratificazione del rischio, sulla cui base è possibile decidere programmi terapeutici differenziati. La malattia localizzata può essere suddivisa in favorevole e sfavorevole sulla base dell'assenza o presenza di semplici fattori di rischio (*bulk* mediastinico, sintomi B, VES, numero di sedi nodali ecc.) integrati in diversi sistemi prognostici da diversi gruppi di ricerca. Questi diversi sistemi (illustrati nella tabella 13.7) identificano come pazienti a prognosi favorevole quelli che, avendo una malattia in stadio localizzato, non hanno nessuno dei fattori di rischio riportati in tabella e viceversa a prognosi sfavorevole quelli che si trovano in presenza di uno qualsiasi dei fattori di rischio. Questa distinzione è importante perché, come si vedrà nella sezione dedicata alla terapia, i pazienti in stadio localizzato e a prognosi favorevole possono giovare di una riduzione della terapia senza per questo pregiudicare la probabilità di guarire, ma anzi evitando gli effetti collaterali legati al trattamento.

Nel caso, invece, della malattia in stadio avanzato la prognosi è correlata all'indice prognostico internazionale (IPS) di Hasenclever, che utilizza 7 parametri clinici di facile ottenimento (Hasenclever e Diehl, 1998). La presenza di ogni singolo fattore condiziona un peggioramento della percentuale di sopravvivenza dell'8% circa (Tab. 13.8).

I fattori di rischio sono:

- età >45 anni;
- albumina <4 g/dL;
- emoglobina <10,5 g/dL;

- sesso maschile;
- stadio IV;
- leucocitosi >15.000/mm³;
- linfocitopenia <600/mm³ o <8% dei leucociti.

È peraltro possibile che la stratificazione del rischio in base ai sistemi appena descritti possa diventare obsoleta in futuro per la possibilità di una più accurata valutazione della risposta alla terapia offerta dalla ¹⁸FDG-PET. Questo esame può essere utilizzato, insieme alla TC, come strumento di monitoraggio-valutazione della malattia non solo all'inizio e alla fine del trattamento ma soprattutto nel corso di esso. Innanzitutto, questa metodica consente una migliore definizione dello stadio all'esordio nel 7-15% dei pazienti, modificandolo perlopiù in senso peggiorativo (*up stage*), ma talora in senso migliorativo (*down stage*) e permettendo quindi un approccio terapeutico più adeguato. In secondo luogo, permette di discriminare la pre-

TABELLA 13.8 Score prognostico per il linfoma di Hodgkin avanzato secondo l'International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease

Fattori di rischio	% PFS 5 anni	% OS 5 anni
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
≥5	42	62

PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale.

senza di tessuti ancora metabolicamente attivi o di tessuti fibrotici al termine della terapia, consentendo quindi una decisione più adeguata sulla necessità di eventuali ulteriori trattamenti, per esempio la radioterapia. La ^{18}F FDG-PET è stata per questo adottata come criterio di valutazione della risposta nei criteri revisionati nel 2007, che vengono attualmente utilizzati (Cheson et al., 2007). Il significato predittivo negativo della ^{18}F FDG-PET è molto elevato, meno affidabile è il valore predittivo positivo, essendo possibili falsi positivi per presenza di tessuti flogistici o infezioni. Per una corretta, riproducibile e confrontabile interpretazione della ^{18}F FDG-PET, spesso tutt'altro che semplice, viene raccomandato l'utilizzo dello Score di Deauville (si veda Tab. 13.8), che prevede una scala di 5 punti. Infine, e questo è l'aspetto più significativo, questa indagine può essere utilizzata nel corso della chemioterapia (*interim* ^{18}F FDG-PET) per discriminare pazienti responsivi al trattamento e suscettibili di una riduzione dell'intensità di cura o, viceversa, pazienti con una *interim* ^{18}F FDG-PET ancora positiva e per tale motivo potenzialmente suscettibili di una intensificazione terapeutica. La ^{18}F FDG-PET eseguita dopo due cicli (o addirittura dopo un solo ciclo) di chemioterapia sembra in grado di predire l'evoluzione prognostica meglio dei fattori tradizionali descritti in precedenza. Sono in corso diversi trial internazionali, i cui risultati chiariranno il significato della ^{18}F FDG-PET eseguita precocemente. In attesa dell'esito di tali trial non è tuttavia consentito modificare la strategia terapeutica sulla base dell'indagine ^{18}F FDG-PET (Gallamini e Kostakoglu, 2012).

TERAPIA

Scopo della terapia è ottenere la scomparsa della malattia con il minor numero di effetti collaterali possibile, sia precoci sia tardivi (secondarie neoplasie). Le armi a disposizione sono la radioterapia, la chemioterapia convenzionale o ad alte dosi con autotrapianto, il trapianto allogenico, l'immunoterapia. La scelta della terapia è condizionata dallo

stadio clinico della malattia, dall'età e dalle condizioni cliniche generali del paziente e dallo studio dei fattori prognostici. La terapia del PLN verrà trattata separatamente. Al termine della chemioterapia (CHT) la valutazione della risposta viene effettuata in base ai criteri riportati nella tabella 13.9 (Cheson, et al 2007).

I primi risultati utili nel LH sono stati ottenuti con l'utilizzo della radioterapia, all'inizio del secolo scorso. Risalgono agli anni Quaranta i primi tentativi con la chemioterapia (monochemioterapia). In generale, la monochemioterapia non ottiene una remissione completa in più del 30% dei casi e la sopravvivenza mediana è <2 anni. Essa trova oggi indicazione solo in alcune situazioni cliniche particolari (pazienti con età avanzata in cui coesistono altre gravi malattie, oppure affetti da disturbi psicologici gravi). Il ruolo della chemioterapia è diventato con il tempo più rilevante, mentre di pari passo il ruolo della radioterapia è stato ridimensionato, nel senso di una riduzione della dose e dell'estensione dei campi.

RADIOTERAPIA

Il ruolo della RT come consolidamento è "controverso" e attualmente, come si è già detto, in corso di rivalutazione. L'aggiunta della RT alla CHT migliora la FFP (libertà da progressione) ma non la sopravvivenza. I sostenitori ritengono utile la RT poiché le recidive avvengono più spesso in aree interessate all'esordio o non irradiate. I contrari ne questionano la necessità e temono gli effetti collaterali tardivi. La maggioranza dei clinici ritengono che la RT è probabilmente evitabile (e anzi dannosa) in pazienti non *bulky* all'esordio che ottengono la RC (remissione completa) dopo l'ABVD. Se sia invece necessaria in pazienti *bulky* rimane un quesito irrisolto. La decisione se eseguire la radioterapia di consolidamento deve considerare l'età e il sesso del paziente, la storia di precedenti RT e la sede da irradiare. Un aiuto nel decidere potrà derivare dalla ^{18}F FDG-PET. Lo studio HD15 (NCCN), in pazienti in stadi

TABELLA 13.9 Criteri di risposta

Tipo di risposta	Definizione	Linfonodi	Milza, fegato	Midollo osseo
Risposta completa (RC)	Scomparsa di ogni evidenza di malattia	Masse di ogni dimensione consentite se PET negative	Non palpabili; noduli scomparsi	Infiltrato regredito alla biopsia
Risposta parziale (RP)	Regression della malattia misurabile; non nuove localizzazioni	Riduzione >50% delle masse (fino a 6 sedi); non aumento delle dimensioni di altri linfonodi. Una o più sedi PET positive in sedi intessate all'esordio	Riduzione >50% dei noduli. Non aumento delle dimensioni di fegato e milza	-
Malattia stabile (SD)	Non ottenimento di RC-RP o progressione	PET positiva in sedi di malattia presenti all'esordio e non nuove sedi alla TC o alla PET	-	-
Recidiva o progressione	Ogni nuova lesione o incremento $\geq 50\%$ di lesioni presenti all'esordio	Comparsa di una nuova lesione o ingrandimento $\geq 50\%$ di un linfonodo già presente; nuove lesioni PET positive	Incremento $\geq 50\%$ di ogni lesione presente all'esordio	Nuovo o ricorrente interessamento

avanzati trattati con il BEACOPP, suggerisce che la RT può essere evitata nei pazienti ^{18}F FDG-PET negativi al termine della CHT, mentre risulta un trattamento adeguato per pazienti ^{18}F FDG-PET positivi. L'indicazione attuale, in attesa dell'esito di tali studi, è di irradiare la malattia mediastinica *bulky* (salvo casi particolari), di non irradiare pazienti non *bulky* all'esordio che raggiungono la RC ^{18}F FDG-PET dopo l'ABVD; i pazienti che dopo la CHT ottengono una PR (remissione parziale) e che hanno residue positività ^{18}F FDG-PET dovrebbero, se possibile, essere sottoposti a biopsia e, se positiva, affrontare una nuova terapia di seconda linea per LH refrattari. Nel caso in cui la biopsia non sia eseguibile, per difficoltà tecniche o rischi legati alla sede, si deve valutare se somministrare la RT di consolidamento o se effettuare uno stretto follow-up radiologico. Se la radioterapia rappresenta il trattamento esclusivo (questo avviene ormai raramente) vanno erogate dosi totali comprese tra 30 e 36 Gy sulle sedi coinvolte da malattia e tra 25 e 30 Gy sulle sedi non interessate dal linfoma; qualora la radioterapia venga somministrata nell'ambito della modalità combinata, la dose totale potrà essere inferiore: 20-30 Gy in caso di remissione completa postchemioterapica e 30-36 Gy in caso di residuo neoplastico (Tab. 13.10).

POLICHEMIOTERAPIA

La polichemioterapia è stata introdotta nella pratica clinica negli anni Settanta ed è stata rappresentata per circa vent'anni dalla MOPP, in grado di indurre la RC nell'80% dei pazienti con malattia in fase avanzata e di consentire al 50% dei pazienti trattati di sopravvivere senza segni di malattia a 20 anni dalla fine dei trattamenti. Risultati equivalenti sono stati ottenuti utilizzando associazioni farmacologiche analoghe alla MOPP, quali per esempio le combinazioni COPP, LOPP, ChlVPP o MVPP, che inducono minori effetti collaterali rispetto alla MOPP. Oggi, lo schema ABVD, messo a punto negli anni Settanta all'Istituto Nazionale Tumori di Milano, in grado di guarire circa

il 20% in più dei pazienti rispetto a MOPP e analoghi, e la cui efficacia è stata confermata, rappresenta unanimemente il trattamento standard ottimale del linfoma di Hodgkin. L'ABVD non è fortemente mielotossico, non induce un danno gonadico permanente, non è associato a un'incidenza elevata di leucemie acute o di cardiopatia; i disturbi collaterali più importanti dell'ABVD sono il vomito, l'alopecia e i danni polmonari da bleomicina, in particolare quando la chemioterapia è somministrata in sequenza a dosi elevate di radioterapia (>30 Gy) sul mediastino. Al fine di migliorare i risultati terapeutici sono state impiegate combinazioni alternanti di farmaci attivi, quali la somministrazione di un ciclo di MOPP alternato mensilmente a un ciclo di ABVD (MOPP/ABVD) oppure i cosiddetti regimi ibridi, quali lo schema MOPP alternato ogni 15 giorni allo schema ABV(D) (MA/MA). Negli ultimi 15 anni sono stati messi a punto anche nuovi schemi chemioterapici: alcuni, quali lo schema BEACOPP (bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine e prednisone) disegnato dal *German Hodgkin Study Group* (GHSG), o lo schema VEBEP (etoposide, epirubicina, bleomicina, ciclofosfamide, prednisone) dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, o ancora lo schema EVA (etoposide, vinblastina, adriamicina) disegnato a Boston, includono farmaci risultati attivi nella malattia refrattaria, quali l'etoposide. Inoltre, in alcuni di questi regimi, come per esempio nello schema BEACOPP, i farmaci vengono somministrati a dosi intensificate, essendo ormai certa la correlazione tra intensità di dose e attività antitumorale. Altri schemi, quali lo Stanford V (mecloretamina, vincristina, vinblastina, etoposide, adriamicina, bleomicina, prednisone), prevedono la somministrazione settimanale di farmaci antiproliferativi per un periodo limitato (12 settimane) e si prefiggono di ridurre la tossicità iatrogena tardiva utilizzando dosi cumulative ridotte di farmaci potenzialmente tossici a livello cardiorespiratorio, quali l'adriamicina e la bleomicina, e a livello emopoietico e gonadico, quali la mecloretamina. Proprio per evitare la sterilità iatrogena in questo schema è stata omessa la procarbazine.

CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI

Tale modalità terapeutica prevede una fase di induzione condotta con un trattamento chemioterapico intensivo ma a dosi non mieloablative, durante la quale vengono raccolte, mediante leucaferesi, le cellule progenitriche emopoietiche autologhe opportunamente stimolate dai fattori di crescita midollari G-CSF. La chemioterapia di induzione può essere eseguita con uno dei seguenti schemi: ifosfamide ad alte dosi e vinorelbina, Dexa-BEAM (desametasone, carmustina, etoposide, citosina arabinoside, melfalan) o mini-BEAM (carmustina, etoposide, citosina arabinoside, melfalan), IGEV (ifosfamide, gemcitabina, vinorelbina), ICE (ifosfamide, carboplatino, etoposide), MINE (mitoxantrone, ifosfamide, etoposide o vinorelbina), MIME (mitoguazone, ifosfamide, etoposide), GDP (gemcitabina, cisplatino, prednisone) o ASHAP (adriamicina, metilprednisolone, citosina arabinoside ad alte dosi, cisplatino). Segue la fase di condizionamento, consistente nella somministrazione di farmaci a dosi mieloablative, quali lo schema BEAM, la combinazione mitoxantrone e melfalan,

TABELLA 13.10 Definizione dei campi di irradiazione

Definizione	Estensione
Linfonodo interessato (IN)	Linfonodi interessati all'esordio
Campo interessato (IF)	Linfonodi interessati e linfonodi entro la stessa regione (cervicale, mediastino, sopraclaveare, ascelle, para-aortica, milza, iliaca, inguinale)
Campo esteso (EF)	Campi interessati e regioni linfonodali immediatamente adiacenti
Campo a mantellina	Comprende tutti i linfonodi sopradiaframmatici
Subtotale	Mantellina + linfonodi para-aortici
Y invertita	Linfonodi para-aortici, iliaci e inguinali
Total nodal	Mantellina + Y invertita

o lo schema CBV (ciclofosfamida, carmustina, etoposide), a cui viene associata la reinfusione dei precursori emopoietici. L'irradiazione corporea totale (TBI), impiegata in passato come condizionamento, è stata abbandonata. La radioterapia viene invece regolarmente impiegata al termine della procedura trapiantologica come consolidamento, erogando basse dosi (25-30 Gy) sulle sedi di malattia linfonodale alla recidiva, se non precedentemente irradiate. La chemioterapia ad alte dosi viene utilizzata regolarmente nella malattia refrattaria o recidivata.

IMMUNOTERAPIA

Vari farmaci hanno mostrato attività per LH ricaduti o refrattari, nell'ambito di studi sperimentali o palliativi. Il rituximab, l'anticorpo monoclonale anti-CD20, largamente utilizzato nei LNH B, è in teoria utilizzabile nel 20-30% dei pazienti con HD che esprimono il CD20, con variabile intensità. Sono in corso studi randomizzati. Il brentuximab vedotin è attualmente il farmaco più interessante: è un anticorpo monoclonale specifico per l'antigene CD30 coniugato con un farmaco antimicrotubuli. Uno studio di fase 1 in pazienti pesantemente pretrattati ha evidenziato una ORR dell'86 % con una RC del 25%. Un altro studio di fase 2 in pazienti recidivati post-autotrapianto ha evidenziato una ORR del 75% con una RC del 34%. Sono pertanto in corso studi che chiariranno il ruolo e il miglior timing di utilizzo di questo farmaco anche in prima linea (Younes et al., 2010).

TERAPIA DI PRIMA LINEA

Ai fini pratici si suole generalmente distinguere il trattamento del linfoma di Hodgkin in stadio iniziale o localizzato (stadio I-IIA) da quello della malattia avanzata (stadio IIB, III e IV).

TERAPIA DEGLI STADI LOCALIZZATI

La prognosi degli stadi localizzati è solitamente favorevole. Per questo motivo lo scopo della ricerca degli ultimi decenni è stato quello di ridurre l'intensità del trattamento, per ridurre gli effetti collaterali, mantenendone l'efficacia. Fino alla fine degli anni Ottanta l'approccio standard per il trattamento dei pazienti con stadio limitato consisteva nell'irradiazione linfonodale subtotale a dosi di 35-45 Gy in 4-6 settimane. Questo trattamento radioterapico aggressivo permetteva di ottenere a 10 anni una sopravvivenza libera da malattia del 75-80% e una sopravvivenza globale del 90%. Considerando che la chemioterapia riduce il rischio di recidiva di una malattia occulta al di fuori del campo radioterapico e contemporaneamente consente di ridurre il campo e la dose di irradiazione, e quindi la tossicità, l'impiego della sola radioterapia è stato del tutto abbandonato, e negli anni Novanta si è ritenuto più razionale optare per un trattamento combinato, chemioradioterapico. Gli stadi localizzati, nella maggioranza dei casi, sono quindi stati trattati con la combinazione di chemioterapia e radioterapia, che garantisce una migliore risposta e una sopravvivenza più prolungata. Tuttavia, sempre al fine di ridurre la tossicità legata alla RT, soprattutto quella tardiva, vi sono evidenze più recenti che consentono di utilizzare solo la chemioterapia, perlomeno negli stadi non *bulky*. Anche le linee

guida NCCN riportano questa alternativa come un'opzione accettabile. Il programma di chemioterapia di riferimento è sempre rappresentato dallo schema ABVD. Per molti anni la combinazione standard è stata rappresentata da 4 cicli ABVD seguita da 30-36 Gy di radioterapia erogata sui campi interessati (*involved field radiotherapy*, IFRT); la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale si sono mantenute, con questo approccio, oltre il 90%. La tabella 13.11 riporta alcuni dei più significativi studi condotti negli ultimi decenni per LH in stadi localizzati (Fig. 13.2).

Questo schema è rimasto lo standard per le presentazioni sfavorevoli, mentre per le presentazioni veramente favorevoli rappresenta probabilmente una terapia eccessiva. Infatti, lo studio HD10 del GHSG, confrontando prospetticamente 4 gruppi randomizzati di pazienti, trattati con la combinazione di 2 o 4 cicli ABVD seguiti da 20 o 30 Gy di IFRT, ha dimostrato che può essere sufficiente la combinazione di 2 cicli ABVD e 20 Gy IFRT. Nelle presentazioni sfavorevoli lo standard resta 4 cicli ABVD seguiti da 30 Gy di IFRT; anche lo studio HD11, che ha utilizzato diversi schemi chemioterapici (ABVD e BEACOPP) e diverse dosi di RT (20 e 30 Gy), ha consolidato questo approccio come standard. Trial clinici recenti hanno usato campi radioterapici ancora minori, noti come "*involved node radiotherapy*" (INRT), una tecnica molto attraente perché il volume irradiato è minore e quindi minore dovrebbe essere il rischio di effetti tardivi. Esistono dati preliminari a riguardo e sono in corso trial clinici randomizzati sono in corso (per esempio, GHSG HD17 trial). Un passo ulteriore è stato dimostrare che la chemioterapia da sola (anche fino a 6 cicli ABVD) può rappresentare una possibile alternativa per i casi non *bulky* nei quali si voglia evitare la radioterapia (NCIC CTG/ECOG HD.6 trial). In questo setting la ^{18}F FDG-PET può rappresentare un utile alleato nell'identificare pazienti che non necessitano di un consolidamento radioterapico. Trial clinici per LH localizzati che utilizzano la ^{18}F FDG-PET come strumento di valutazione post-chemioterapia sono attualmente in corso. La tabella 13.12 riporta alcuni dei più significativi studi condotti negli ultimi decenni per LH in stadi localizzati trattati con sola chemioterapia in confronto a terapia combinata.

TERAPIA DEGLI STADI AVANZATI

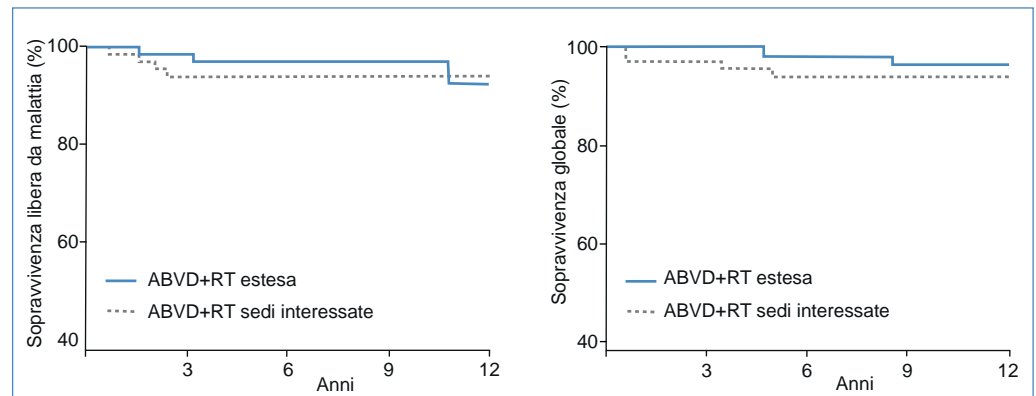
La chemioterapia rappresenta il trattamento convenzionale degli stadi avanzati del linfoma di Hodgkin; a essa si può associare anche la RT sulle sedi di malattia *bulky* all'esordio e/o di malattia residua dopo un adeguato numero di cicli chemioterapici. Il regime più usato è ancora una volta l'ABVD, che permette di ottenere la remissione completa nell'80% dei casi, una sopravvivenza libera da malattia del 70% e una sopravvivenza globale dell'80-90%. Circa la metà dei pazienti non responsivi o ricaduti dopo ABVD può essere salvata con una terapia di seconda linea ad alte dosi e autotrapianto (Viviani et al., 2011). La chemioterapia BEACOPP si è dimostrata più efficace in termini di remissione completa (raggiunta in più del 90% dei pazienti) e nel ridurre il rischio di ricaduta, ma è assai dubbio il vantaggio in termini di sopravvivenza (Bauer et al., 2011). Considerando tuttavia la maggiore tossicità acuta (ematologica e infettiva) e tardiva (sterilità e rischio di secondi tumori, in particolare mielodisplasie e leucemie acute), al di fuori di studi clinici,

TABELLA 13.11 Studi clinici di terapia combinata in LH in stadio I-II

Protocollo	Terapia	OS % (anni)	DFS % (anni)
EORTC H8-F (Ferme et al., 2007)	STNI	92 (10)	68 (10)
	3 MOPP-ABV + STNI	97 (10)	93 (10)
EORTC H8-U (Ferme et al., 2007)	6 MOPP-ABV + IFRT	88 (10)	82 (10)
	4 MOPP-ABV + IFRT	85 (10)	80 (10)
	4 MOPP-ABV + STNI	84 (10)	80 (10)
INT (Bonadonna et al., 2004)	4 ABVD + STNI	96 (12)	93 (12)
	4 ABVD + IFRT	94 (12)	94 (12)
GHSG HD10 (Engert et al., 2010)	4 ABVD + 30 Gy IFRT	94 (8)	87 (8)
	4 ABVD + 20 Gy IFRT	95 (8)	90 (8)
	2 ABVD + 30 Gy IFRT	94 (8)	86 (8)
	2 ABVD + 20 Gy IFRT	95 (8)	86 (8)
GHSG HD11 (Eich et al., 2010)	4 ABVD + 30 Gy IFRT	94 (5)	85 (5)
	4 ABVD + 20 Gy IFRT	94 (5)	81 (5)
	4 BEACOPP + 30 Gy IFRT	95 (5)	87 (5)
	4 BEACOPP + 20 Gy IFRT	95 (5)	87 (5)
STANFORD G4 (Advani et al., 2013)	STANFORD V X 8 settimane + 30 Gy IFRT	94 (10)	94 (10)

ABVD: adriblastina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; BEACOPP: bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine e prednisone; IFRT: *involved field radiotherapy*.

FIG. 13.2 Risultati a lungo termine nell'esperienza dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Modificata da: Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S et al. ABVD Plus Subtotal Nodal Versus Involved-Field Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin's Disease: Long-Term Results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-2841.



l'impiego in prima linea di questo schema di terapia non è adottato dalla maggior parte dei gruppi cooperatori europei e nordamericani (Connors, 2011). Lo schema Stanford V ottiene risultati paragonabili all'ABVD in un tempo di trattamento più breve; tuttavia, comprende l'utilizzo della radioterapia di consolidamento, che dopo l'ABVD è evitabile nel 35-40% dei pazienti (Chisesi et al., 2011).

Informazioni determinanti verranno dagli studi in corso che valutano il significato della ^{18}F FDG-PET eseguita precocemente nel corso della chemioterapia; la maggiore o minore responsività può infatti suggerire una riduzione o un'intensificazione della cura, secondo un'idea di un trattamento complessivo individualizzato al massimo (*tailored*). La ^{18}F FDG-PET ha alta sensibilità e specificità negli stadi avanzati ed è superiore all'IPPS nel predire la risposta. Il ruolo della radioterapia (si veda sotto) (Tab. 13.13) negli stadi avanzati è, come per gli

stadi localizzati, in fase di rivalutazione. Storicamente la RT è stata somministrata dopo la CHT nelle sedi inizialmente *bulky*, ma sono in corso studi che valutano la possibilità di omettere la RT in alcuni pazienti (probabilmente quelli ^{18}F FDG-PET negativi alla ristadiazione post-CHT). Pertanto, il ruolo della RT è da riconsiderare e potrebbe riguardare un minor numero di pazienti. Per quanto concerne il ruolo del consolidamento della prima remissione completa con le alte dosi e l'autotrapianto gli studi disponibili ne hanno stabilito la non utilità; questo approccio non è quindi attualmente raccomandato.

TERAPIA DI SALVATAGGIO

La recidiva-resistenza avviene nel 10% circa dei casi localizzati e nel 30% circa degli stadi avanzati, solitamente entro 3 anni dalla terapia di prima linea. È opportuno, quando possibile, documentare la recidiva con una nuova biopsia,

TABELLA 13.12 Studi clinici randomizzati di sola chemioterapia in confronto con terapia combinata in LH in stadio I-II

Gruppo cooperatore	Terapia	OS % (anni)	DFS % (anni)
Tata	6 ABVD	98 (8)	94 (8)
	6 ABVD + IFRT	100 (8)	97 (8)
CCG 5942 (Laskar et al., 2004)	4 COPP-ABV	100 (3)	91 (3)
	4 COPP-ABV + IFRT	100 (3)	97 (3)
MSKCC (Strauss et al., 2004)	6 ABVD	90 (5)	81 (5)
	6 ABVD + RT	97 (5)	86 (5)
NCI CTG-ECOG HD.6 (Nachman et al., 2002) (Meyer et al., 2012)	4-6 ABVD	94 (12)	87 (12)
	EFRT (Gruppo favorevole) 2 ABVD + EFRT (Gruppo sfavorevole)	87 (12)	92 (12)

Tata: Tata Memorial Hospital, Mumbai; CCG: Childrens' Cancer Group; MSKCC: Memorial-Sloan Kettering Cancer Center; NCI CTG: National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

in considerazione della possibilità di LNH o neoplasie non ematologiche (salvo nel caso che la recidiva sia precoce e nell'ambito di una risposta primaria incompleta). La scelta della terapia dipende da alcune caratteristiche prognostiche: dal tempo alla recidiva (entro o dopo 12 mesi), dallo stadio della malattia alla recidiva, dal performance status del paziente alla recidiva. La prognosi dei casi refrattari è ovviamente peggiore di quella dei casi recidivati (26% di sopravvivenza a 5 anni *vs* 46% per quelli recidivati entro 12 mesi *vs* 70% per quelli recidivati oltre 12 mesi).

Recidiva dopo 12 mesi

Pazienti con recidiva localizzata, asintomatica, occorsa almeno 12 mesi dopo la terapia di prima linea possono essere trattati con CHT convenzionale e RT o con CHT ad alte dosi e autotrapianto (tasso di risposta 60-80%). Pur in assenza di studi randomizzati che abbiano confrontato, in questo sottogruppo di pazienti, la chemioterapia di salvataggio a dosi convenzionali rispetto alla chemioterapia ad alte dosi, i risultati disponibili indicano che quest'ultima modalità terapeutica ha un'efficacia superiore e, in assenza di controindicazioni, va pertanto preferita. I cicli chemioterapici utilizzabili prima dell'autotrapianto sono l'ICE, il miniBEAM, il DHAP e le sue varianti, i regimi contenenti gemcitabina, le alte dosi sequenziali (HDS). Il trapianto autologo risulta efficace nel 50% dei pazienti ed è gravato da una mortalità inferiore al 3%. Lo scopo della terapia di seconda linea è ottenere una seconda remissione completa prima dell'autotrapianto, poiché lo stato della malattia al trapianto condiziona la prognosi. La negatività della ¹⁸FDG-PET prima dell'autotrapianto, espressione di una chemiosensibilità, ha un significato favorevole. Vi sono infine alcuni temi aperti: il *timing* del trapianto, la selezione dei pazienti, l'imaging pretrapianto, la scelta della terapia citoriduttrice, l'uso della RT aggiuntiva (Josting et al., 2010).

Recidiva entro 12 mesi

Anche, e soprattutto, i pazienti con recidiva precoce vengono trattati con CHT ad alte dosi e autotrapianto di cellule staminali. Questa situazione rappresenta una malattia a

grado intermedio di resistenza, in quanto il trattamento di salvataggio è discretamente efficace. La possibilità di raggiungere la remissione e la prognosi dipendono dai noti indicatori (per esempio, la presenza di malattia extranodale, la presenza di malattia >5 cm di diametro, la presenza di segni sistemici, la risposta alla terapia di prima linea): globalmente una percentuale variabile dal 30% al 70% di tutti i pazienti recidivati ottiene una lunga sopravvivenza senza segni di malattia. La terapia ad alte dosi con PBSC o trapianto di midollo osseo autologo, preceduta da un trattamento di induzione come indicato precedentemente, è considerata oggi la terapia di elezione, in quanto induce una remissione completa duratura in un'elevata percentuale di casi. I risultati a lungo termine delle terapie di salvataggio a dosi convenzionali sono deludenti poiché consentono di guarire non più del 20-25% dei pazienti e vanno perciò riservate a quei casi nei quali è controindicato l'impiego della terapia ad alte dosi.

grado intermedio di resistenza, in quanto il trattamento di salvataggio è discretamente efficace. La possibilità di raggiungere la remissione e la prognosi dipendono dai noti indicatori (per esempio, la presenza di malattia extranodale, la presenza di malattia >5 cm di diametro, la presenza di segni sistemici, la risposta alla terapia di prima linea): globalmente una percentuale variabile dal 30% al 70% di tutti i pazienti recidivati ottiene una lunga sopravvivenza senza segni di malattia. La terapia ad alte dosi con PBSC o trapianto di midollo osseo autologo, preceduta da un trattamento di induzione come indicato precedentemente, è considerata oggi la terapia di elezione, in quanto induce una remissione completa duratura in un'elevata percentuale di casi. I risultati a lungo termine delle terapie di salvataggio a dosi convenzionali sono deludenti poiché consentono di guarire non più del 20-25% dei pazienti e vanno perciò riservate a quei casi nei quali è controindicato l'impiego della terapia ad alte dosi.

Malattia refrattaria-resistente

Questa è la situazione a prognosi peggiore. Anche in questo caso i pazienti vengono trattati con CHT di seconda linea comprendente farmaci non usati in prima linea e quindi, nei pazienti che rispondono, con un consolidamento autotrapiantologico. La terapia ad alte dosi con somministrazione di fattori di crescita emopoietici e reinfusione di cellule staminali autologhe periferiche (PBSC) o trapianto di midollo osseo autologo, in cui la fase mieloablattiva deve essere preceduta da un trattamento chemioterapico di seconda linea con farmaci non cross-resistenti di induzione già precedentemente illustrati, rappresenta il trattamento di salvataggio più efficace. I pazienti che non rispondono alla CHT di seconda linea non ottengono risultati soddisfacenti con l'autotrapianto e vengono quindi avviati a terapie "sperimentali" (allotrapianto, brentuximab).

TRAPIANTO ALLOGENICO

L'impiego del trapianto di midollo osseo allogenico nel linfoma di Hodgkin in progressione o recidivato a breve termine dalla fine del trattamento primario è ancora oggetto di

TABELLA 13.13 Risultati a lungo termine dei principali studi randomizzati nella malattia in stadio avanzato

Centro (Autore, anno)	Regime	Follow-up (anni)	PFS (%)
CALGB (Canellos e Niedzwiecki, 2002)	MOPP	15	38
	ABVD		55
INTERGROUP (Duggan et al., 2003)	MOPP/ABV	5	66
	ABVD		63
GELA (Ferme et al., 2006)	ABVPP (+ RT)	10	76
	MOPP/ABV (+ RT)		79
UK NCRI LG (Hoskin et al., 2009)	6 ABVD	5	76
	STANFORD V		74
GHSG HD9 (Engert et al., 2009)	COPP/ABVD	10	64
	8 BEACOPP standard		70
	8 BEACOPP escalato		82
IIL HD2000 (Federico et al., 2009)	BEACOPP 4 esc + 2 standard	5	81
	6 ABVD		68
	6 CEC		78
IIL HD9601 (Chisesi et al., 2011)	ABVD	10	75
	STANFORD V		49
	MEC (MOPP/EBV/CAD)		74
GHSG HD12 (Borchmann et al., 2011)	BEACOP 8 esc +/- RT	5	86
	BEACOPP 4 esc + 4 standard +/- RT		85
IIL NEJM (Viviani et al., 2011)	ABVD	7	73
	BEACOPP		85
GHSG HD15 (Engert et al., 2012)	BEACOPP 8 escalato	5	84
	BEACOPP 6 esc		89
	BEACOPP14 8 escalato		85

studio. Questa metodica sfrutta l'effetto GVD delle cellule del donatore. Tuttavia, questa procedura è gravata da una mortalità pari a circa il 20%. Anche per questo motivo sono in corso tentativi di condizionamento a intensità ridotta (RIC). Nel complesso, nei pazienti ricaduti dopo autotrapianto la PFS e la OS sono significativamente maggiori nei pazienti allotrapiantati rispetto a quelli non trapiantati (rispettivamente 39% vs 14% e 66% vs 42%). Anche alcuni pazienti ad alto rischio non sottoposti ad autotrapianto potrebbero avvalersi di un allotrapianto, ma mancano attualmente indicazioni precise (Sureda et al., 2008).

TERAPIA DEL LINFOMA DI HODGKIN A PREDOMINANZA LINFOCITARIA NODULARE

Questo tipo di LH si distingue nettamente dal LH classico, essendo clinicamente simile ai LNH B indolenti anche se biologicamente più prossimo al LH classico. In passato, è stato spesso trattato come il LH classico, ma in realtà il trattamento ottimale non è standardizzato, e non vi è un consenso a riguardo. Vista la rarità della malattia (5% di tutti i LH) esistono pochi studi prospettici e le linee guida esistenti, del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) e dell'ESMO (*European Society for Medical Oncology*), si basano soprattutto su studi retrospettivi (Tab. 13.14).

ESORDIO

La RT da sola rappresenta un'opzione solo per gli stadi localizzati (IA-IIA) senza fattori di rischio. In casi con malattia escissa chirurgicamente e nei quali la terapia è problematica, l'osservazione clinica (W & W) può rappresentare un'opzione. In tutti gli altri stadi (20-25% del totale) si preferisce il trattamento combinato, cioè la chemioterapia seguita dalla IFRT. La chemioterapia ottimale è sconosciuta. L'ESMO suggerisce l'ABVD o il BEACOPP escalato, il NCCN suggerisce l'ABVD, il CHOP, il CVP, l'EPOCH, associati o meno al rituximab. Il ruolo preciso del rituximab resta da validare in studi prospettici.

RECIDIVA

Alla recidiva è opportuno eseguire una biopsia per escludere una trasformazione istologica in un LNH. La terapia alla recidiva dipende dall'età del paziente, dalla terapia iniziale, dalla durata della prima risposta, dal PS, dallo stadio alla recidiva. Il trattamento è solitamente la combinazione di chemio- e radioterapia. Per casi localizzati può essere considerato il solo rituximab. Il ruolo della chemioterapia con autotrapianto, pratica comune nella recidiva del LH classico, è ancora da valutare in questo tipo di LH e comunque da riservare a pazienti attentamente selezionati. Nonostante la tendenza a recidive multiple e

TABELLA 13.14 Linee guida ESMO e NCCN per LH-PLN

Linee guida ESMO (prima linea)	
Stadio I senza fattori di rischio	Solo IFRT 30 Gy
Stadio I-II senza fattori di rischio	2 ABVD + IFRT 20 Gy
Stadi I, IIA con almeno 1 fattore di rischio Stadio IIB con VES elevata o ≥3 sedi nodali	4 ABVD ± IFRT 30 Gy
Stadi IIB con <i>bulky</i> mediastinico o malattia extranodale Stadi III/IV	6-8 ABVD o 8 BEACOPP escalato extranodale
Linee guida ESMO (ricaduta)	
Malattia localizzata	Solo rituximab
Malattia avanzata	Chemioterapia intensiva +/- rituximab
Linee guida NCCN	
Stadio IA, IIA	IFRT 30 Gy
Stadio IB, IIB	Solo rituximab o rituximab + ABVD/CHOP/CVP/EPOCH + IFRT 30 Gy
Stadio III-IV	Solo rituximab o sola osservazione o rituximab + ABVD/CHOP/CVP/EPOCH + IFRT 30 Gy

spesso tardive, la prognosi è generalmente favorevole. La sopravvivenza è >90% a 10 anni sia per gli stadi localizzati sia per gli stadi avanzati. La morte per LH è rara in questa forma, più spesso le cause di morte sono seconde neoplasie e cardiopatie (Xing e Savage, 2013) (Tab. 13.14).

EFFETTI SECONDARI DELLA TERAPIA

I pazienti curati per LH presentano ovviamente segni tipici di tossicità da chemioterapia, quali alopecia, nausea e vomito, diarrea, mucosite, stipsi, parestesie e neuropatie. Inoltre, sono a rischio di sviluppare anche complicanze tardive tra le quali seconde neoplasie, cardiopatie, pneumopatie, sterilità, che rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti ed è pertanto necessario un adeguato follow-up (Tab. 13.15).

Il rischio di sviluppare seconde neoplasie è in relazione al campo radioterapico e alla dose di radioterapia, al tipo di chemioterapia, all'età del paziente al momento della terapia, al fumo. Un possibile ruolo gioca anche la predisposizione genetica. Le neoplasie possono essere ematologiche (leucemie, mielodisplasie e linfomi) o solide (polmone, mammella, stomaco, melanoma). Il rischio di sviluppare una neoplasia in pazienti trattati in giovane età è 18 volte superiore a quello della popolazione generale, con un rischio cumulativo del 18% nei maschi e del 26% nelle femmine. Il rischio per le leucemie acute comincia a diventare significativo a partire dal quinto-nono anno dalla fine, mentre per le neoplasie solide cresce dopo 10 anni.

TABELLA 13.15 Tossicità tardive secondarie al trattamento chemioradioterapico

Seconde neoplasie	Leucemie acute Linfomi	Mammella, stomaco, polmone, tiroide e melanoma
Complicanze polmonari	Fibrosi polmonare	
Complicanze cardiache	Cardiomiopatie Cardiopatia ischemica	Fibrosi pericardica
Complicanze endocrine	Sterilità	Ipotiroidismo

In realtà, i diversi trattamenti chemioterapici si associano a un rischio differente di sviluppare seconde neoplasie, ed è basso dopo ABVD, mentre è assai più significativo dopo programmi particolarmente ricchi in agenti alchilanti quali MOPP o BEACOPP. Dopo terapia per LH vi è un'aumentata incidenza di cardiopatie (IMA, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, valvulopatie, aritmie, pericarditi, miocarditi) e il rischio di morte per cause cardiache persiste per anni, correlato alla RT e alla CHT con antracicline. I classici fattori di rischio cardiovascolari (colesterolo, PA, diabete, fumo, obesità ecc.) sono da monitorare e correggere ed è anche opportuno un controllo ecocardiografico periodico. Vi è anche un aumentato rischio di TIA e ictus in chi ha ricevuto RT sul collo e sul mediastino. Altri possibili effetti tardivi sono la sterilità (rarissima dopo ABVD, quasi 100% dopo BEACOPP), le endocrinopatie (ipotiroidismo post-radioterapia sul mediastino), le neuropatie periferiche, gli effetti locali legati alla sede irradiata. Globalmente la causa principale di morte per un paziente con malattia di Hodgkin è rappresentata dallo stesso linfoma durante i primi 10 anni dopo il trattamento, mentre successivamente sono altre le cause di morte e in particolare le seconde neoplasie e le malattie cardiovascolari e polmonari (Koontz et al., 2013).

BIBLIOGRAFIA

- Advani RH, Hoppe RT, Baer D et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol* 2013;24:1044-1048.
- Bauer K, Skoetz N, Monsef I et al. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007941.
- Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-2841.
- Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:4234-4242.
- Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002;346:1417-1418.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
- Chisesi T, Bellei M, Luminari S et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011;29:4227-4233.

- Connors JM. Hodgkin's lymphoma-the great teacher. *N Engl J Med* 2011;365:264-265.
- Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma-diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004;5:19-26.
- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:607-614.
- Eich HT, Diehl V, Görgen H et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-4206.
- Engert A, Diehl V, Franklin J et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548-4554.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791-1799.
- Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:805-811.
- Ferme C, Mounier N, Casasnovas O et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;107:4636-4642.
- Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-1927.
- Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood* 2012;120:4913-4920.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-1514.
- Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009;27:5390-5396.
- Josting A, Müller H, Borchmann P et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;28:5074-5080.
- Koontz MZ, Horning SJ, Balise R et al. Risk of therapy-related secondary leukemia in Hodgkin lymphoma: the Stanford University experience over three generations of clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:592-598.
- Kuppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:3439-3447.
- Laskar S, Gupta T, Vimal S et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 2004;22:62-68.
- Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.
- Nachman JB, Spoto R, Herzog P et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3765-3771.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. Surveillance Epidemiology and End Results. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/index.html. Graphic 62585 Version 6.0.
- Straus DJ, Portlock CS, Qin J et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104:3483-3489.
- Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:455-462.
- Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004;5:11-18.
- Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-212.
- Xing KH, Savage KJ. Modern management of lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2013;161(3):316-329.
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363:1812-1821.

